

Б.Б. Татарин¹, А.Є. Крижанівська^{1,2}, В.Р. Романчук^{1,2}, В.В. Голотюк^{1,2}

Фактори прогнозу при раку ободової кишки

¹Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет»²Комунальний заклад «Прикарпатський клінічний онкологічний центр», Івано-Франківськ

Одержано 18.02.2018

Прийнято до друку 26.03.2018

В основу дослідження покладено результати спостереження за 973 хворими на рак ободової кишки (РОК). Вивченню та оцінці підлягали такі прогностичні фактори, як локалізація пухлини (відділ ураження ободової кишки), вік пацієнта на момент встановлення діагнозу, стать, ступінь диференціації пухлини G. Усіх пацієнтів ми розподілили відповідно до стадійності захворювання (система TNM). У дослідження залучено пацієнтів з II, III та IV стадіями раку. Аналіз отриманих результатів ми проводили, порівнюючи досліджувані показники всередині кожної із стадій РОК та разом для загальної кількості хворих, визначаючи вплив цих критеріїв на виживаність. При встановленні впливу ступеня диференціації пухлини G на загальну виживаність пацієнтів з РОК для загальної кількості хворих можна відмітити практично однакові показники при G1 та G2 (при 5-річному спостереженні) та значно гіршу виживаність у групі G3. При аналізі як прогностичного фактора місця локалізації первинної пухлини у пацієнтів з РОК можна констатувати слабку залежність загальної виживаності хворих з III стадією від місця локалізації пухлини, тоді як при II та IV стадії досліджуваної залежності не отримано.

Ключові слова: рак ободової кишки; локалізація пухлини при раку ободової кишки; ступінь диференціації G при раку ободової кишки; виживаність при раку ободової кишки.

ВСТУП

Рак ободової кишки (РОК) на сьогодні — одна з найбільш розповсюджених злоякісних пухлин як в Україні, так і у світі. Щорічно у світі діагностують до 1 млн нових випадків раку цієї локалізації. За даними Національного канцер-реєстру України, захворюваність в Україні на РОК станом на 2016 р. становить 22,2 на 100 тис. і в абсолютних числах — майже 9 тис. нових випадків щороку при смертності 12,8 на 100 тис. населення. РОК посідає четверте місце у структурі захворюваності у чоловіків та шосте — у жінок (станом на 2016 р.). У структурі смертності (уточнена інформація за 2015 р.) РОК у чоловіків знаходиться на четвертому місці, у жінок — на другому, причому кількість пацієнтів, що не прожили і року з моменту встановлення діагнозу, становить 34,5% [1, 3, 4, 6].

Згідно з різними джерелами літератури виділяють низку прогностичних факторів, які впливають на виживаність пацієнтів. До негативних прогностичних факторів належать:

- III–IV стадія захворювання на момент встановлення діагнозу;
- інвазія пухлини у всі шари кишкової стінки;
- наявність віддалених метастазів;
- ураження лімфатичних вузлів;
- ступінь диференціювання пухлини G3, G4;
- рівень раково-ембріонального антигену >25,0 нг/мл;
- негативні маркери MSI, DCC;
- позитивний маркер TS;
- мутації *K-RAS*, *BRAF*;
- недостатня радикальність хірургічного втручання;
- наявність декомпенсованої супутньої патології у пацієнтів;
- молодий та старечий вік пацієнтів;
- несприятливі соціальні фактори (відсутність соціальної або психологічної підтримки) [2, 5, 7–10].

Наразі з розвитком технологій більшість наукових робіт та досліджень спрямовані на детальний аналіз генетичних маркерів та їхній вплив на специфіку лікування та прогноз при РОК, тому нам вдалося цікавим дослідити точний вплив локалізації пухлини (відділ ураження ободової кишки) та ступеня диференціації пухлини G на загальну виживаність пацієнтів, оскільки в літературі є різні погляди на їхню прогностичну значущість.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В основу роботи покладено результати спостереження за 973 хворими на РОК, що проходили лікування в Кому-

нальному закладі «Прикарпатський клінічний онкологічний диспансер» протягом 2012–2016 рр.

Аналізували такі прогностичні фактори, як локалізація пухлини (відділ ураження ободової кишки), вік пацієнта на момент встановлення діагнозу, стать, ступінь диференціації пухлини G.

Усіх пацієнтів ми розподілили відповідно до стадійності захворювання (система TNM). У дослідження залучено пацієнтів з II, III та IV стадіями раку. Аналіз отриманих результатів ми проводили, порівнюючи досліджувані показники всередині кожної із стадій РОК та разом для загальної кількості хворих, визначаючи вплив цих критеріїв на виживаність.

I. Визначення ступеня диференціації пухлини G та його вплив на загальну виживаність пацієнтів з РОК

За даними гістологічного дослідження для всіх досліджуваних пацієнтів, незалежно від стадійності захворювання, аденокарциному високого ступеня диференціювання G1 визначено у 92 (12,3%) хворих, помірно диференційовану аденокарциному G2 — у 572 (76,8%), низькодиференційовану аденокарциному G3 — у 76 (10,2%), недиференційовану пухлину — у 5 (0,7%) випадках.

Ми визначили кумулятивну виживаність пацієнтів з РОК для всієї вибірки хворих, враховуючи розподіл за диференціацією пухлини на G1, G2 та G3 (рис. 1).



Рис. 1. Загальна виживаність хворих на РОК (за Капланом — Мейером)

Згідно з розрахунками, $p=0,02400$, що свідчить про достовірність впливу ступеня диференціації пухлин G на показник кумулятивної виживаності пацієнтів для загальної кількості досліджуваних хворих.

Відповідно до отриманих результатів ми розрахували відсоток загальної виживаності хворих на РОК, спираючись на ступінь диференціації пухлини, проте не враховуючи стадію раку (табл. 1).

Таблиця 1. Загальна виживаність пацієнтів залежно від ступеня диференціації пухлини

Час спостереження, міс	Пацієнти, котрі вижили, %			Стандартна похибка		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3
6	85,6	85,3	76,3	±3,7	±1,5	±4,8
12	80,0	76,9	59,8	±4,2	±1,8	±5,6
24	65,4	65,7	49,6	±5,4	±2,1	±6,0
36	59,4	59,6	42,3	±5,9	±2,3	±6,7
48	56,5	52,8	38,1	±6,3	±2,7	±7,2
60	50,8	47,1	27,7	±8,0	±3,5	±10,9

Аналізуючи отримані результати, можна відзначити вагомий вплив ступеня диференціації пухлин на загальну виживаність пацієнтів.

Відповідно, відсоток пацієнтів, що вижили, з високим ступенем диференціації пухлини в 12 міс становить 80,0%, помірним та низьким — відповідно 76,9 та 59,8%. При подальшому спостереженні відзначаємо, що у 24 міс у хворих із високим та помірним ступенем диференціації пухлини фактично однаковий рівень загальної виживаності: 65,4 та 65,7% відповідно, тоді як у пацієнтів із низьким ступенем диференціації — 49,6%. Така сама картина відмічається і в 36 міс — 59,4 та 59,6% при G1 та G2 і 42,3% — при G3. Проте при подальшому спостереженні, а саме у 48 міс, кращих результатів досягнуто у групі G1 — 56,5% проти 52,8% — для G2, тенденція зберігається і при порівнянні 5-річної загальної виживаності: для G1 — 50,8% проти 47,1% — для G2.

Для більшого розуміння впливу ступеня диференціації пухлини на загальну виживаність проведено також аналіз по стадійно: для пацієнтів з II (рис. 2), III (рис. 3) та IV стадією захворювання (рис. 4).

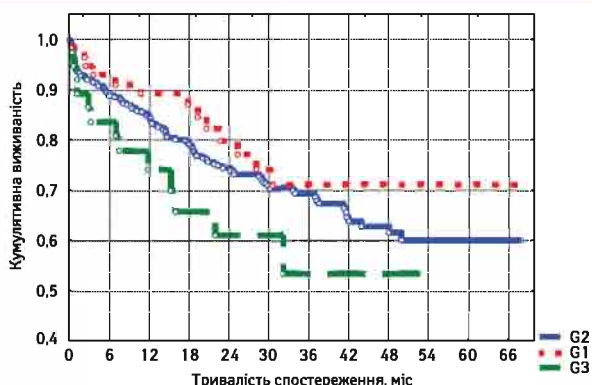


Рис. 2. Виживаність хворих на РОК II стадії залежно від ступеня диференціації пухлини (за Капланом — Мейером)

Відповідно до отриманих результатів розраховано загальну виживаність хворих на РОК з огляду на ступінь диференціації пухлини з урахуванням стадійності захворювання.

При II стадії аденокарциному високого ступеня диференціювання G1 відмічено у 56 (12,4%) пацієнтів, помірно диференційовану аденокарциному G2 — у 359 (79,2%), низькодиференційовану аденокарциному G3 — відповідно у 37 (8,2%), недиференційовану пухлину — в 1 (0,2%) випадку.

Аналізуючи дані (табл. 2), відзначаємо, що загальна виживаність хворих із високим та помірним ступенем диференціації пухлини фактично однакова у кожний до-

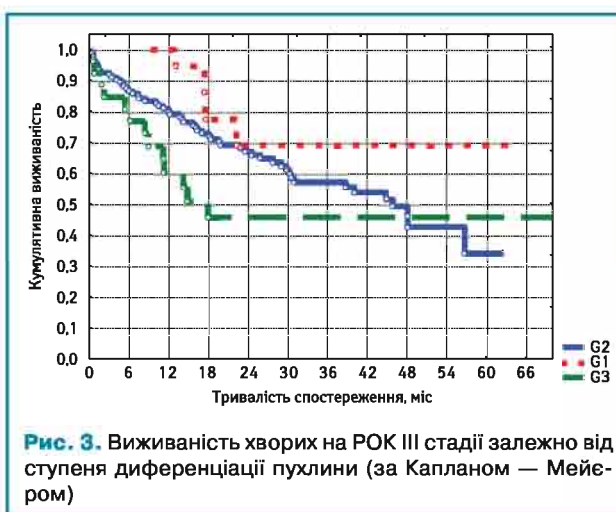


Рис. 3. Виживаність хворих на РОК III стадії залежно від ступеня диференціації пухлини (за Капланом — Мейером)



Рис. 4. Виживаність хворих на РОК IV стадії залежно від ступеня диференціації пухлини (за Капланом — Мейером)

сліджуваний часовий інтервал, тоді як у пацієнтів з низьким ступенем диференціації злоякісного утворення значно гірші показники.

Таблиця 2. Загальна виживаність пацієнтів з РОК II стадії залежно від ступеня диференціації пухлини

Час спостереження, міс	Пацієнти, котрі вижили, %			Стандартна похибка		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3
12	88,9	84,7	71,1	±4,3	±1,9	±7,8
24	80,0	74,2	58,9	±5,7	±2,5	±9,1
36	71,1	69,0	49,2	±7,0	±2,8	±10,6
48	66,9	62,6	39,1	±7,8	±3,3	±12,4
60	58,6	58,1	—	±10,6	±4,3	—

У пацієнтів з III стадією пухлинного процесу аденокарциному G1 ступеня диференціації відзначено у 20 (11,0%) випадках, G2 — у 134 (73,6%), G3 — у 26 (14,3%), G4 — у 2 (1,1%).

Аналіз показав, що поганим прогностичним фактором може вважатися G3, тоді як загальна виживаність у групах G1 та G2 не сильно варіюється, а після 2-річного спостереження — взагалі є крапкою для групи G2 (табл. 3).

Таблиця 3. Загальна виживаність пацієнтів з РОК III стадії залежно від ступеня диференціації пухлини

Час спостереження, міс	Пацієнти, котрі вижили, %			Стандартна похибка		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3
12	95,0	80,1	63,5	±4,9	±3,5	±9,2
24	67,6	67,1	47,4	±12,4	±4,3	±10,2
36	55,8	57,2	40,6	±14,9	±4,9	±10,8
48	40,7	49,1	33,2	±16,9	±5,7	±11,1

При IV стадії аденокарциному G1 відзначено у 16 (14,5%) пацієнтів, G2 — у 79 (71,8%), G3 — у 13 (11,8%), G4 — у 2 (1,8%) хворих.

Відповідно, при аналізі даних (табл. 4) ступінь диференціації пухлини G не може розглядатися у пацієнтів з IV стадією РОК як прогностичний фактор.

Таблиця 4. Загальна виживаність пацієнтів з РОК IV стадії залежно від ступеня диференціації пухлини

Час спостереження, міс	Пацієнти, котрі вижили, %			Стандартна похибка		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3
6	41,9	66,0	46,7	±12,5	±5,4	±12,9
18	16,8	25,1	23,3	±10,0	±5,4	±10,9

Для узагальнення отриманого масиву даних ми порівняли відсоткову загальну виживаність пацієнтів при 5-річному спостереженні залежно від стадії захворювання та ступеня диференціювання пухлини (табл. 5).

Таблиця 5. Загальна виживаність пацієнтів залежно від стадії захворювання та ступеня диференціювання пухлини

Ступінь диференціювання	II стадія	III стадія	IV стадія
G1	58,6	40,7	16,8
G2	58,1	49,1	25,1
G3	-	33,2	23,3

Таким чином, для хворих на РОК II та III стадії кращі показники відмічено в групах із високим та середнім ступенем диференціювання пухлини порівняно з групою G3. Причому у пацієнтів з РОК III стадії краща виживаність демонструється саме в групі G2.

У хворих на РОК IV стадії результати виявилися парадоксальними, оскільки група пацієнтів з G1 показала найгірший відсоток 5-річної загальної виживаності. Отже, щодо IV стадії РОК ми не можемо спиратися на фундаментальні дані літератури, стверджуючи про перевагу у прогнозі загальної виживаності пацієнтів з високодиференційованим раком над низькодиференційованим.

II. Визначення місця локалізації пухлини та її вплив на загальну виживаність пацієнтів при РОК

У ході дослідження проводився аналіз впливу локалізації пухлини в ободовій кишці на загальну виживаність пацієнтів. Такий зв'язок вивчали залежно від стадії РОК.

Аналіз отриманих результатів показав, що найкраща загальна виживаність у пацієнтів з II стадією РОК відмічається при локалізації пухлини у поперечно-ободовій та висхідній ободовій кишці (28,1 та 28,0 відповідно) (табл. 6, рис. 5).

Проте критерій достовірності $p=0,16269$, отже, ми не можемо стверджувати про вірогідність отриманих результатів.

Таблиця 6. Загальна виживаність пацієнтів з РОК II стадії залежно від місця локалізації первинної пухлини

Локалізація	Медіана, міс	Середнє, міс	Стандартна похибка
C18.7	22,0	25,1	1,1
C18.0	21,3	25,3	2,3
C18.2	21,9	28,0	2,3
C18.6	20,2	20,5	2,7
C18.4	29,0	28,1	2,6
C18.8	19,3	26,8	6,6
C18.3	18,9	21,6	2,4
C18.5	10,3	15,1	3,3
Усього	20,9	24,8	0,8

Аналіз отриманих результатів для пацієнтів з III стадією вказує на певну аналогію з II стадією РОК, оскільки саме при локалізації пухлини у поперечно-ободовій та висхідній ободовій кишці відмічають найкращі показники загальної виживаності пацієнтів (31,4 та 25,0 відповідно) (табл. 7, рис. 6).

Проте відмінністю III стадії є критерій достовірності, а саме: $p=0,06972$. Отже, можна констатувати слабку залежність загальної виживаності пацієнтів з РОК III стадії від місця локалізації пухлини.

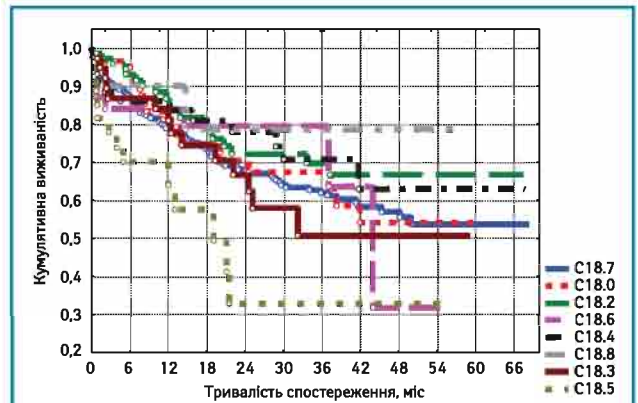


Рис. 5. Виживаність хворих на РОК II стадії залежно від місця локалізації первинної пухлини (за Капланом — Мейером)

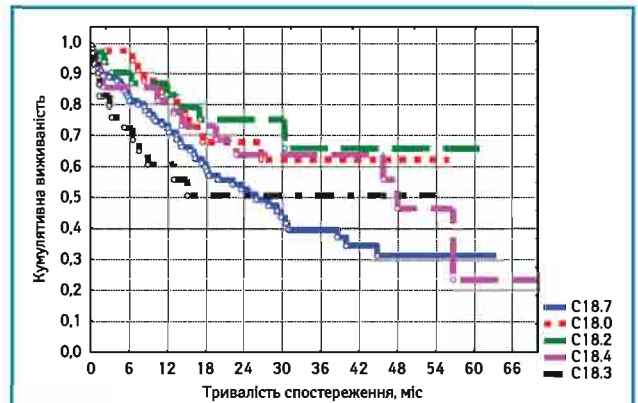


Рис. 6. Виживаність хворих на РОК III стадії залежно від місця локалізації первинної пухлини (за Капланом — Мейером)

Таблиця 7. Загальна виживаність пацієнтів з РОК III стадії залежно від місця локалізації первинної пухлини

Локалізація	Медіана, міс	Середнє, міс	Стандартна похибка
C18.7	17,4	21,4	1,8
C18.0	16,7	24,3	2,9
C18.2	22,3	25,0	3,1
C18.4	22,9	31,4	5,2
C18.3	9,2	15,6	3,0
Усього	17,1	22,8	1,3

При аналізі вищеперахованих показників для пацієнтів з IV стадією РОК з'ясовано, що критерій $p=0,39293$, тому залежності загальної виживаності від локалізації пухлини немає. У нашому випадку вища загальна виживаність відмічається у пацієнтів з локалізацією пухлини у сліпій, сигмоподібній та висхідній ободовій кишці (табл. 8, рис. 7).

Таблиця 8. Загальна виживаність пацієнтів з РОК IV стадії залежно від місця локалізації первинної пухлини

Локалізація	Медіана, міс	Середнє, міс	Стандартна похибка
C18.7	5,9	8,9	9,9
C18.0	7,4	12,4	12,5
C18.2	7,6	8,9	8,0
C18.4	3,4	7,0	7,8
C18.3	5,2	4,7	3,3
Усього	5,9	8,7	9,5

Статистично у досліджуваному масиві пацієнтів ($n=973$), незалежно від стадійності захворювання, переважає рак сигмоподібної кишки — 448 (46,0%) хворих; за стадіями: II стадія — 276 (49,6%), III — 95 (39,4%), IV — 77 (44,0%) пацієнтів (табл. 9).

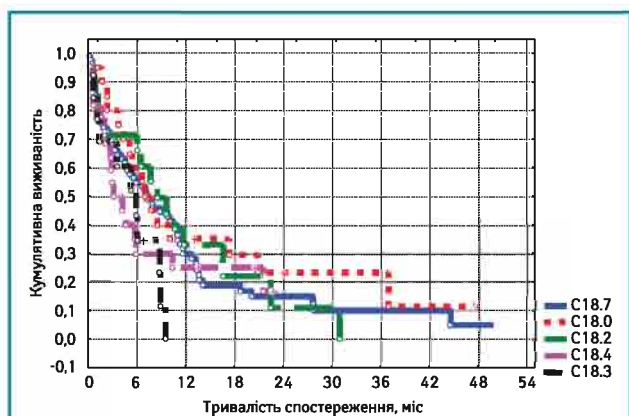


Рис. 7. Вживаність хворих на РОК IV стадії залежно від місця локалізації первинної пухлини (за Капланом — Мейером)

Таблиця 9. Локалізації місця первинної пухлини по стадіях та загалом у пацієнтів з РОК

Локалізація	Стадія II, n (%)	Стадія III, n (%)	Стадія IV, n (%)	Усього, n (%)
C18.0	58 (10,4)	32 (13,3)	20 (11,4)	110 (11,3)
C18.2	73 (13,1)	30 (12,4)	21 (12,0)	124 (12,7)
C18.3	38 (6,8)	29 (12,0)	13 (7,4)	80 (8,2)
C18.4	43 (7,7)	27 (11,2)	22 (12,6)	92 (9,5)
C18.5	27 (4,8)	9 (3,7)	12 (6,9)	48 (4,9)
C18.6	31 (5,6)	10 (4,1)	7 (4,0)	48 (4,9)
C18.7	276 (49,6)	95 (39,4)	77 (44,0)	448 (46,0)
C18.8	10 (1,8)	8 (3,3)	0 (0)	18 (1,8)
C18.9	1 (0,2)	1 (0,4)	3 (1,7)	5 (0,5)
Усього	557	241	175	973

III. Визначення взаємозв'язку віку та стадії РОК

У ході дослідження ми вираховували середній, мінімальний та максимальний вік пацієнтів, асоційований з II, III та IV стадією РОК (табл. 10).

Таблиця 10. Аналіз показників віку пацієнтів для II, III, IV стадій РОК

Стадія	n	Середній вік, років	Мінімум, років	Максимум, років	Стандартна похибка
II	557	66,1	24,0	91,0	0,46
III	241	64,4	27,0	88,0	0,8
IV	175	64,0	25,0	84,0	0,9

Аналізуючи отримані результати, відзначаємо, що саме пацієнти з РОК II стадії мають найвищий показник середнього віку, а IV стадія раку є «наймолодшою» за вищевказаним параметром.

При аналізі достовірності отриманих результатів розраховано такі показники достовірності (табл. 11, 12).

Таблиця 11. Розрахунок показника p

Порівняння стадій	Показник p	Висновок
II–III	0,04	Достовірно
II–IV	0,02	Достовірно
III–IV	0,71	Недостовірно

Таблиця 12. Дослідження корелятивного зв'язку між досліджуваними параметрами

Взаємозв'язок	n	Гамма	Z	p
Стадія і G	745	0,159168	3,11579	0,001835
Статус і G	745	-0,093884	-1,65771	0,097375
Стать і G	745	-0,073626	-1,32271	0,185930
Локалізація і G	745	0,056535	1,24617	0,212701

Відмічені кореляції значимі при $p < 0,05000$.

Найбільш значна корелятивна залежність існує між стадією та ступенем диференціації пухлини G.

При порівнянні інших досліджуваних показників, наведених у табл. 12, не відмічається корелятивного зв'язку.

ВИСНОВОК

При визначенні впливу ступеня диференціації пухлини G на загальну вживаність пацієнтів з РОК для загальної

кількості хворих можна відмітити практично однакові показники для G1 та G2 (при 5-річному спостереженні) та значно гіршу виживаність у групі G3.

При аналізі як прогностичного фактора місця локалізації первинної пухлини у пацієнтів з РОК отримано такі результати: при II, III стадії РОК та локалізації пухлини у попереково-ободовій та висхідній ободовій кишці відмічається найкраща загальна вживаність пацієнтів, проте відмінність III стадії є критерій достовірності, а саме: $p = 0,06972$. Отже, можна констатувати слабку залежність загальної вживаності пацієнтів з РОК III стадії від місця локалізації пухлини, тоді як при II та IV стадії досліджуваної залежності не отримано.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бондарь Г.В., Думанський Ю.В., Попович О.Ю. та ін. (2013) Онкологія. Медицина, Київ, 544 с.
2. Скворцов С.В., Храмченко І.М., Кушлинський Н.Є. (1999) Опухольевые маркеры в оценке степени распространенности опухолевого процесса при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта. Клин. лаб. диагн., 9: 26.
3. Федоренко З.П., Михайлович Ю.Й., Гулак Л.О. та ін. (2016) Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бул. Нац. канцер-реєстру України, 17, 144 с.
4. Чу Е. (2008) Химиотерапия злокачественных новообразований. Практика, Москва, 477 с.
5. Veahrs O.H. (1971) Factors in the prognosis of colon and rectal cancer. Cancer, 28: 213–217.
6. Boyle P., Leon M.E. (2002) Epidemiology of colorectal cancer. Brit. Med. Bull., 64: 1–25.
7. Hadlund C. (1994) CA 242, a new tumour marker for pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9, CA 50 and CEA. Cancer, 70: 487–492.
8. Jean G.W., Shah S.R. (2008) Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies for the treatment of metastatic colorectal cancer. Pharmacotherapy, 28(6): 742–782.
9. Uedo N., Ishikawa H., Narahara H. et al. (2000) Measurement of carcinoembryonic antigen in colonic effluent as a high-risk marker for colorectal carcinoma. Cancer Detect. Prev., 24(3): 290–294.
10. Wagner A.D., Arnold D., Grothey A.A. (2009) Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009; 3: CD00539220.

Факторы прогноза при раке ободочной кишки

Б.Б. Татарин¹, А.Е. Крыжановская^{1,2}, В.Р. Романчук^{1,2}, В.В. Голотюк^{1,2}
¹Государственное высшее учебное заведение «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»
²Коммунальное учреждение «Прикарпатский клинический онкологический центр», Ивано-Франковск

Резюме. В основу исследования положены результаты наблюдения за 973 больными раком ободочной кишки (РОК). Изучению и оценке подлежали такие прогностические факторы, как локализация опухоли (отдел поражения ободочной кишки), возраст пациента на момент установления диагноза, пол, степень дифференциации опухоли G. Всех пациентов мы распределили в соответствии со стадийностью заболевания (система TNM). В исследование вовлечены пациенты с II, III и IV стадиями рака. Анализ полученных результатов мы проводили, сравнивая исследуемые показатели внутри каждой из стадий РОК и вместе для общего количества больных, определяя влияние данных критериев на выживаемость. При установлении влияния степени дифференциации опухоли G на общую выживаемость пациентов с РОК для общего количества больных можно отметить практически одинаковые показатели при G1 и G2 (при 5-летнем наблюдении) и значительно худшую выживаемость в группе G3. При анализе как прогностического фактора места локализации первичной опухоли у пациентов с РОК можно констатировать слабую зависимость общей выживаемости больных с III стадией от места локализации опухоли, тогда как при II и IV стадиях исследуемой зависимости не получено.

Ключевые слова: рак ободочной кишки; локализация опухоли при раке ободочной кишки; степень дифференциации G при раке ободочной кишки; выживаемость при раке ободочной кишки.

Factors of prognosis in colon cancer patients

B.B. Tatarin¹, A.E. Kryzhanivska^{1,2}, V.R. Romanchuk^{1,2}, V.V. Holotyuk^{1,2}
¹State Institution «Ivano-Frankivsk National Medical University»
²Municipal Institution «Precarpathian Clinical Oncology Center», Ivano-Frankivsk

Summary. The basis of the study was the results of the observation of 973 patients with colon cancer (CC). Such prognostic fac-

tors as localization of the tumor (colon diseases department), age of the patient at the time of diagnosis, sex, cancer differentiation grade (gradus) G were studied. All patients were divided according to the stage of the disease (TNM system). Patients with Stage II, III and IV CC were examined and observed. The analysis of the results obtained was made by comparing the studied parameters within each of the stages of CC and together for the total number of patients, determining their effect on the survival. In determining the effect of cancer differentiation grade (G) on the overall survival of patients with CC for the total number of patients, it is possible to note practically the same indexes for G 1 and G 2 (in 5 years of observation) and significantly worse survival in group G 3. In the analysis as the prognostic factor of the location of the primary tumor in patients with CC a weak overall survival of patients with

Stage III CC is observed, while in Stage II and Stage IV the data obtained are independent.

Key words: colon cancer; localization of tumor in colon cancer; degree of differentiation G in colon cancer; survival for colon cancer.

Адреса:

*Татарин Богдан Богданович
77440, Ивано-Франківськ, вул. Медична, 17
Тел.: +38 (050) 166-90-43
E-mail: boda.tataryn@gmail.com*

Correspondence:

*Tataryn Bogdan
17 Medychna str., Ivano-Frankivsk 77440
Tel.: +38 (050) 166-90-43
E-mail: boda.tataryn@gmail.com*